

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift
11 DE 3924207 A1

21 Aktenzeichen: P 39 24 207.2
22 Anmeldetag: 21. 7. 89
43 Offenlegungstag: 25. 1. 90

51 Int. Cl. 5:
A 61 K 37/02
A 61 K 47/00
A 61 K 9/08

DE 3924207 A1

30 Unionspriorität: 32 33 31

21.07.88 HU 3796/88

71 Anmelder:

Biogal Gyógyszergyár, Debrecen, HU

74 Vertreter:

Beszédes, S., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8060
Dachau

72 Erfinder:

Orbán, Ernő, Dr.; Balogh, Tibor, Dr.; Ila, Lajos, Dr.;
Ambrus, Gábor, Dr.; Jekkel, geb. Bokány, Antónia,
Dr.; Elek, Sándor, Dr.; Tomori, geb. Joszt, Eva, Dr.,
Budapest, HU; Siklósi, Lajos, Dr., Gödöllő, HU; Tóth
Sarudy, Eva, Dr.; Moravcsik, Imre; Elekes, Istvan,
Dr., Budapest, HU

54 Cyclosporin(e) enthaltende, intravenös verabreichbare Arzneimittelpräparate und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung

Gegenstand der Erfindung sind Cyclosporin(e) enthaltende, intravenös verabreichbare Arzneimittelpräparate mit einem Gehalt an

a) 1 Gew.-Teil von 1 oder mehr Cyclosporin(en) als Wirkstoff(en),

b) 1 oder mehr Polyäthylenglykolderivat(en) mit im Molekül gebundenem Hydroxyfettsäureteil und

c) 1 oder mehr Alkohol(en) als Co-Lösungsmittel(n), welche

als b) Polyäthylenglykolderivat(e) mit im Molekül gebundenem Hydroxyfettsäureteil 1 oder mehr Monoester einer beziehungsweise von gesättigten Hydroxyfettsäure(n) mit Polyäthylenglykol in Mengenanteilen von 8 bis 13 Gew.-Teilen und

als c) Alkohol(e) 1 oder mehr 1- und/oder mehrwertige(n) Alkohol(e) in Mengenanteilen von 1 bis 13 Gew.-Teilen enthalten.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung dieser Arzneimittelpräparate und ihre Verwendung.

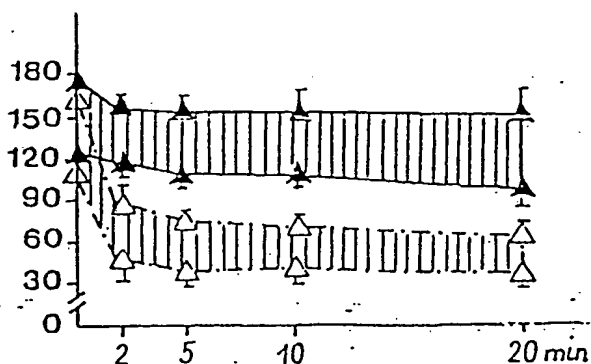


Fig. 1

DE 3924207 A1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Cyclosporin(e) enthaltende, intravenös verabreichbare Arzneimittelpräparate und ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung.

Cyclosporine sind cyclische Oligopeptide mikrobiologischer Herkunft. Cyclosporin A, B und C entfalten eine bedeutende immunsuppressive Wirkung. Cyclosporin A wird bei verschiedenen Organtransplantationen (Nieren-, Herz-, Lungen-, Leber- und Pankreastransplantationen) weitverbreitet verwendet, um die Rejektion des transplantierten Organs zu verhindern, sowie bei der Knochenmarkverpflanzung weitverbreitet eingesetzt, um die Antikörperproduktion des verpflanzten Knochenmarkes gegen den Wirtsorganismus zu vermeiden. Ebenso erfolgreich wird Cyclosporin A zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten (juvenile Zuckerkrankheit, rheumatoide Arthritis, Uveitis und Psoriasis) angewandt.

Die Cyclosporine bestehen aus neutralen Aminosäuren hydrophoben Charakters und sind wasserunlöslich. Infolge der schlechten Wasserlöslichkeit werden sie nach Zubereitung mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen nicht oder nur teilweise resorbiert. Dadurch sind solche Präparate für therapeutische Zwecke ungeeignet.

Um in der Therapie verwendet werden zu können, sollen Cyclosporine in eine gelöste oder kolloidal dispergierte Form gebracht werden.

Die folgenden Lösungen wurden entwickelt, um das obige Ziel zu erreichen:

A) Herstellung von sogenannten "festen Lösungen" unter Verwendung hochmolekularer Polyäthylenglykole (Chion, W. L., Riegelman, S.: J. Pharm. Sci., 60 [1971], 1281).

B) Lösen des Cyclosporines in natürlichen Ölen und Verkapseln der Lösung (van Hooff und Mitarbeiter: Lancet, 1987, II, 1456).

C) Lösen des Cyclosporines in einem Gemisch der mit Polyäthylenglykol gebildeten Umesterungsprodukte natürlicher Öle (Triglyceride) sowie von Äthanol und einem Pflanzenöl (Österreichische Patentschrift 3 75 828; US-Patentschrift 43 88 307).

D) Lösen des Cyclosporines in einem Gemisch von polyoxyäthyliertem Ricinusöl (Cremophor® EL, BASF Ludwigshafen) und Äthanol (Sandimmun Product Information, Chapter XII, Sandoz-Pharma, Basel, 1984).

Die mit dem Verfahren a) hergestellten Produkte sind zur parenteralen Verabreichung nicht anwendbar; diese sind Pellets (Pelletteilchen), die oral verabreicht werden können.

Auch die mit dem Verfahren B erhaltenen Produkte sind nur zur oralen Verabreichung geeignet.

Die mit dem Verfahren C) erhaltenen Produkte sind infolge ihres Ölgehaltes für eine intravenöse Verabreichung ungeeignet; sie können nur auf subkutanem oder intramuskulärem Wege verabreicht werden.

Die intravenöse Verabreichung von nach dem Verfahren D hergestellten Präparaten ist wohl bekannt. Ihr Nachteil besteht darin, daß sie von den Kranken schlecht vertragen werden, da oft eine anaphylaktische Reaktion auftritt, die für die Kranken gefährlich ist (Kahan und Mitarbeiter: Lancet, 1984, I: 52; Leunissen, K. M., und Mitarbeiter: Lancet, 1985, I: 636; Howrie, D. L., und Mitarbeiter: Drug Intell. Clin. Pharm., 19 [1985], 425).

Da bei der Verabreichung von Cyclosporin in anderen Zubereitungen keine anaphylaktische Reaktion auftritt, ist ausschließlich das polyoxyäthylierte Ricinusöl für deren Entstehung verantwortlich (Cremophor® EL, Technical Leaflet MEF 074e, BASF, Ludwigshafen, 1984). Obgleich die pharmakologische Wirkung des polyoxyäthylerten Ricinusöles eingehend untersucht wurde, gibt es keine Literaturstelle, die eine Information über den für diese gefährliche Nebenwirkung verantwortlichen Molekülanteil liefert.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, Cyclosporin(e) als Wirkstoff(e) enthaltende, intravenös verabreichbare Arzneimittelpräparate, die besser vertragen werden als die diese[n] Wirkstoff(e) enthaltenden bekannten intravenös verabreichbaren Präparate, das heißt, eine geringere anaphylaktisch-hypersensibilisierende Nebenwirkung als die letzteren haben, sowie ein Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung zu schaffen.

Das Obige wurde überraschenderweise durch die Erfindung erreicht.

Es wurde nämlich überraschenderweise festgestellt, daß das Auftreten und das Ausmaß der toxischen Nebenwirkungen bedeutend verringert oder völlig beseitigt werden können, wenn [ein] Cyclosporin(e) in einem Gemisch aus einem zur intravenösen Verabreichung geeigneten Alkohol und einem Monoester einer gesättigten Hydroxyfettsäure mit Polyäthylenglykol gelöst wird beziehungsweise werden.

Da die aus einer gesättigten Hydroxyfettsäure und Polyäthylenglykol gebildeten Monoester strukturell dem polyoxyäthylierten Ricinusöl (Cremophor®) ähnlich sind, konnte nicht erwartet werden, daß das Auftreten der Nebenwirkungen durch die Verwendung dieser Verbindungen vermieden werden kann.

Gegenstand der Erfindung sind daher Cyclosporin(e) enthaltende intravenös verabreichbare Arzneimittelpräparate mit einem Gehalt an

a) 1 Gew.-Teil von 1 oder mehr Cyclosporin(en) als Wirkstoff(en),

b) 1 oder mehr Polyäthylenglykolderivat(en) mit im Molekül gebundenem Hydroxyfettsäureteil und

c) 1 oder mehr Alkohol(en) als Co-Lösungsmittel(n),

welche dadurch gekennzeichnet sind, daß sie

als b) Polyäthylenglykolderivat(e) mit im Molekül gebundenem Hydroxyfettsäureteil 1 oder mehr Monoester einer beziehungsweise von gesättigten Hydroxyfettsäure(n) mit Polyäthylenglykol in Mengenanteilen von 8 bis 13 Gew.-Teilen und

als c) Alkohol(e) 1 oder mehr 1- und/oder mehrwertige[n] Alkohol(e) in Mengenanteilen von 1 bis 13

Gew.-Teilen

enthalten.

Vorzugsweise beträgt in den erfindungsgemäßen Arzneimittelpreparaten die Konzentration an dem beziehungsweise den Cyclosporin(en) [Bestandteil(e) a)] 4 bis 10 Gew.-%, insbesondere 4,5 bis 6,5 Gew.-%.

Vorteilhaft enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelpreparate als Cyclosporin(e) [Bestandteil(e) a)] Cyclosporin A und/oder Cyclosporin C und/oder Cyclosporin G.

Diese hydrophoben Cyclosporine sind in den üblichen pharmazeutischen Träger- und Hilfsstoffen unlöslich oder wenig löslich. Die erfindungsgemäßen Arzneimittelpreparate ermöglichen die Verabreichung dieser Cyclosporine in wäßrigen Lösungen. Die Cyclosporine können in den erfindungsgemäßen Arzneimittelpreparaten in jedem beliebigen Gewichtsverhältnis vorliegen.

Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelpreparate als Monoester einer beziehungsweise von gesättigten Hydroxyfettsäure(n) mit Polyäthylenglykol [Bestandteil(e) b)] [einen] Monoester einer beziehungsweise von gesättigten Hydroxyfettsäure(n) mit 10 bis 22 Kohlenstoffatomen mit Polyäthylenglykol mit einem Molekulargewicht von etwa 600 bis etwa 1300. Besonders bevorzugt enthalten sie als Monoester einer beziehungsweise von gesättigten Hydroxyfettsäure(n) mit Polyäthylenglykol [Bestandteil(e) b)] [einen] Monoester einer beziehungsweise von gesättigten Hydroxyfettsäure(n) mit 14 bis 22, vor allem 16 bis 20, Kohlenstoffatomen mit einem Molekulargewicht von etwa 750 bis etwa 1100. Ganz besonders bevorzugt enthalten sie als Monoester einer beziehungsweise von gesättigten Hydroxyfettsäure(n) mit Polyäthylenglykol [Bestandteil(e) b)] Polyäthylenglykol-9-(hydroxy)-myristat, Polyäthylenglykol-9-(hydroxy)-palmitat und/oder Polyäthylenglykol-12-(hydroxy)-stearat mit einem Molekulargewicht von etwa 750 bis etwa 1150. Vorzugsweise leiten sich die Monoester von gesättigten Hydroxyfettsäuren mit Polyäthylenglykol von Polyäthylenglykolen 200 bis 700, beispielsweise 330 oder 660, ab. Soweit es sich um Mischungen von Monoestern von gesättigten Hydroxyfettsäuren mit Polyäthylenglykol [Bestandteile b)] handelt, können diese in beliebigem Mengenverhältnis vorliegen. Ganz besonders bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelpreparate als Monoester einer gesättigten Fettsäure mit Polyäthylenglykol [Bestandteil b)] Polyäthylenglykol-660-12-(hydroxy)-stearat.

Diese Verbindungen können zum Beispiel mittels des Verfahrens von Chandrasekhara Rao T. und Mitarbeitern (J. Am. Oil. Chem. Soc., 54 [1977], 15) hergestellt worden sein. Polyäthylenglykol-12-(hydroxy)-stearat ist handelsüblich. In Gegenwart der Co-Lösungsmittel vermögen diese Monoester von gesättigten Hydroxyfettsäuren mit Polyäthylenglykol [Bestandteile b)] die hydrophoben Cyclosporine sogar bei Raumtemperatur zu lösen.

Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelpreparate als Co-Lösungsmittel dienende[n] 1- oder mehrwertige[n] Alkohol(e) [Bestandteil(e) c)] Äthanol, Propylenglykol und/oder Polyäthylenglykol. Die Mengenanteile des beziehungsweise der 1- und/oder mehrwertigen Alkohole[s] [Bestandteil(e) c)] betragen vorzugsweise 4 bis 13 Gew.-Teile. Soweit es sich um Mischungen von Alkoholen [Bestandteile c)] handelt, können diese in beliebigem Mengenverhältnis vorliegen.

Die anaphylaktisch-hypersensibilisierende Wirkung sowie die venenschädigende Wirkung des erfindungsgemäßen Arzneimittelpreparates, bestehend aus Cyclosporin A, Polyäthylenglykol-660-12-(hydroxy)-stearat mit einem Molekulargewicht von etwa 950 [Solutol® HS 15] und Äthanol, gemäß Beispiel 1 wurden mit der Wirkung eines handelsüblichen Präparates, bestehend aus Cyclosporin A, Poly-(oxyäthylen)-40-ricinusöl [Cremophor® EL] und Äthanol [Sandimmun® der Sandoz AG] verglichen, um nachzuweisen, daß das erfindungsgemäße Arzneimittelpreparat vorteilhafter als das bekannte ist.

1.) Untersuchung der hypersensibilisierenden Wirkung

Es wurde nach der Verfahrensweise von W. Lorenz und A. Schmal (Agents and Actions, 12 [1982], 1/2), die zum Nachweis der anaphylaktischen Wirkung von Lösungsmitteln geeignet ist, gearbeitet.

Die Untersuchung wurde an mit dem Natriumsalz von 5-[Äthyl]-5-[1'-(methyl)-butyl]-barbitursäure [Pentobarbital] {Nembutal®} narkotisierten, spontan atmenden Beagle-Hunden vorgenommen. 2 Polyäthylenkanülen waren in die Blutgefäße der Tiere eingeführt, und zwar die eine durch die rechte Arteria femoralis hindurch in die Bauchorta, um den systemischen Blutdruck (Systole und Diastole) zu messen, und die andere in die Vena inferioris, um das Arzneimittelpreparat in den Körper hineinzubringen sowie Blutproben zur Bestimmung des Histaminspiegels zu nehmen. Parallel zur Messung des Blutdruckes wurden auch die Pulsszahl und die Atemfrequenz überwacht. Auch das Auftreten anderer klinischer Symptome (Erythema, Ödem und hautallergische Reaktionen) im Zusammenhang mit der Verwendung der Präparate wurde untersucht. Nach dem Einsetzen der Kanülen wurde 20 Minuten gewartet, dann wurden die Basiswerte bestimmt und danach die Arzneimittelpreparate (in Form von unverdünnten Bolusinjektionen) verabreicht, wobei die Dosen 3 beziehungsweise 10 mg/kg Körpergewicht betrugen. 2, 5, 10 und 20 Minuten nach der Verabreichung wurde die Messung wiederholt.

Die Wirkung der Arzneimittelpreparate auf den Blutdruck und den Puls wurde mittels Varianzanalyse ausgewertet. Die Ödeme und Hautrötungsreaktionen wurden nach 4 Kategorien klassifiziert.

Die Wirkung der untersuchten Arzneimittelpreparate ist zum größten Teil in den beiliegenden Zeichnungen veranschaulicht.

Es zeigt:

Fig. 1 die Wirkung des erfindungsgemäßen Arzneimittelpreparates, bestehend aus Cyclosporin A, Polyäthylenglykol-660-12-(hydroxy)-stearat mit einem Molekulargewicht von etwa 950 [Solutol® HS 15] und Äthanol, [gemäß Beispiel 1] (ausgezogene Kurven —) beziehungsweise des Vergleichsarzneimittelpreparates, bestehend aus Cyclosporin A, Poly-(oxyäthylen)-40-ricinusöl [Cremophor® EL] und Äthanol [Sandimmun®] (strichpunktier-te Kurven - · - · -) [jeweils 3 mg/kg, intravenös] auf den systolischen beziehungsweise diastolischen Blutdruck,

Fig. 2 die Wirkung des erfindungsgemäßen Arzneimittelpräparates, bestehend aus Cyclosporin A, Polyäthylenglykol-660-12-(hydroxy)-stearat mit einem Molekulargewicht von etwa 950 [Solutol® HS 15] und Äthanol [gemäß Beispiel 1] (ausgezogene Kurve —) beziehungsweise des Vergleichsarzneimittelpräparates, bestehend aus Cyclosporin A, Poly-(oxyäthylen)-40-ricinusöl [Cremophor® EL] und Äthanol [Sandimmun®] (strichpunktier-
te Kurve - · - · -) [jeweils 3 mg/kg, intravenös] auf die Pulszahl,

Fig. 3 die Wirkung des erfindungsgemäßen Arzneimittelpräparates, bestehend aus Cyclosporin A, Polyäthylenglykol-660-12-(hydroxy)-stearat mit einem Molekulargewicht von etwa 950 [Solutol® HS 15] und Äthanol [gemäß Beispiel 1] (ausgezogene Kurve —) beziehungsweise des Vergleichsarzneimittelpräparates, bestehend aus Cyclosporin A, Poly-(oxyäthylen)-40-ricinusöl [Cremophor® EL] und Äthanol [Sandimmun®] (strichpunktier-
te Kurve - · - · -) [jeweils 3 mg/kg, intravenös] auf die Atemfrequenz,

Fig. 4 die Wirkung des erfindungsgemäßen Arzneimittelpräparates, bestehend aus Cyclosporin A, Polyäthylenglykol-660-12-(hydroxy)-stearat mit einem Molekulargewicht von etwa 950 [Solutol® HS 15] und Äthanol [gemäß Beispiel 1] (ausgezogene Kurve —) beziehungsweise des Vergleichsarzneimittelpräparates, bestehend aus Cyclosporin A, Poly-(oxyäthylen)-40-ricinusöl [Cremophor® EL] und Äthanol [Sandimmun®] (strichpunktier-
te Kurve - · - · -) [jeweils 10 mg/kg, intravenös] auf den systolischen Blutdruck,

Fig. 5 die Wirkung des erfindungsgemäßen Arzneimittelpräparates, bestehend aus Cyclosporin A, Polyäthylenglykol-660-12-(hydroxy)-stearat mit einem Molekulargewicht von etwa 950 [Solutol® HS 15] und Äthanol [gemäß Beispiel 1] (ausgezogene Kurve —) beziehungsweise des Vergleichsarzneimittelpräparates, bestehend aus Cyclosporin A, Poly-(oxyäthylen)-40-ricinusöl [Cremophor® EL] und Äthanol [Sandimmun®] (strichpunktier-
te Kurve - · - · -) [jeweils 10 mg/kg, intravenös] auf die Pulszahl und

Fig. 6 die Wirkung des erfindungsgemäßen Arzneimittelpräparates, bestehend aus Cyclosporin A, Polyäthylenglykol-660-12-(hydroxy)-stearat mit einem Molekulargewicht von etwa 950 [Solutol® HS 15] und Äthanol [gemäß Beispiel 1] (ausgezogene Kurve —) beziehungsweise des Vergleichsarzneimittelpräparates, bestehend aus Cyclosporin A, Poly-(oxyäthylen)-40-ricinusöl [Cremophor® EL] und Äthanol [Sandimmun®] (strichpunktier-
te Kurve - · - · -) [jeweils 10 mg/kg, intravenös] auf die Atemfrequenz.

Die Hautsymptome sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle

Wirkung des erfindungsgemäßen Arzneimittelpräparates, bestehend aus Cyclosporin A, Polyäthylenglykol-660-12-(hydroxy)-stearat mit einem Molekulargewicht von etwa 950 [Solutol® HS 15] und Äthanol [gemäß Beispiel 1] beziehungsweise des Vergleichsarzneimittelpräparates, bestehend aus Cyclosporin A, Poly-(oxyäthylen)-40-ricinusöl [Cremophor® EL] und Äthanol [Sandimmun®] [jeweils 3 mg/kg intravenös] auf erythemische Symptome

| Arzneimittel und Dosis | Nr. des Beagle-Hundes | Ausmaß des Ödemes | des Erythemas |
|--|--|----------------------------|----------------------------|
| Erfindungsgemäßes Arzneimittelpräparat, bestehend aus Cyclosporin A, Polyäthylenglykol-660-12-(hydroxy)-stearat mit einem Molverhältnis von etwa 950 [Solutol® HS 15] und Äthanol [gemäß Beispiel 1] [3 mg/kg intravenös], n=6 | I IV IX XV XVI XVII | 3 1 1 1 1 0 | 3 1 1 1 1 0 |
| Vergleichsarzneimittelpräparat, bestehend aus Cyclosporin A, Poly-(oxyäthylen)-40-ricinusöl [Cremophor® EL] und Äthanol [Sandimmun®] [3 mg/kg intravenös], n=5 | II III XIV XVIII XIX | 1 1 1 1 1 | 2 1 1 1 1 |
| Erfindungsgemäßes Arzneimittelpräparat, bestehend aus Cyclosporin A, Polyäthylenglykol-660-12-(hydroxy)-stearat mit einem Molverhältnis von etwa 950 [Solutol® HS 15] und Äthanol [gemäß Beispiel 1] [10 mg/kg intravenös], n=5 | XXV XXVI XXVII XXVIII XXIX | 0 0 0 0 0 | 0 0 0 0 0 |
| Vergleichsarzneimittelpräparat, bestehend aus Cyclosporin A, Poly-(oxyäthylen)-40-ricinusöl [Cremophor® EL] und Äthanol [Sandimmun®] [10 mg/kg intravenös], n=5 | XX XXI XXII XXIII XXIV | 1 1 2 1 0 | 1 1 1 2 1 |
| 0 keine Wirkung 1 schwache Wirkung 2 mittlere Wirkung 3 starke Wirkung | | | |

Auf Grund dieser Versuchsergebnisse ist festzustellen, daß das erfindungsgemäße Arzneimittelpräparat bei Verabreichung in niedriger Dosis (3 mg/kg Körpergewicht) keine signifikante cardiovaskuläre Wirkung hat (kein signifikantes Absinken des Blutdruckes und keine signifikante Bradycardie verursacht), während das Vergleichsarzneimittelpräparat bereits in dieser geringen Dosis Blutdruck und Pulsfrequenz signifikant senkt.

Bei Verabreichung der Arzneimittelpräparate in höherer Dosis (10 mg/kg Körpergewicht) sind die cardiovaskulären Wirkungen des erfindungsgemäßen Arzneimittelpräparates wesentlich gemäßiger als die des Vergleichsarzneimittelpräparates.

Hinsichtlich der die Atemfrequenz erhöhenden Wirkung bestand zwischen den beiden untersuchten Arzneimittelpräparaten kein signifikanter Unterschied.

In einer Dosis von 3 mg/kg verursachten beide Arzneimittelpräparate Ödeme und Erythema; bei Verabreichung des erfindungsgemäßen Arzneimittelpräparates in einer Dosis von 10 mg/kg verschwanden die Hautreaktionen praktisch.

Daher war das erfindungsgemäße Arzneimittelpräparat die Hypersensibilisierungswirkung betreffend besser als das Vergleichsarzneimittelpräparat.

II) Untersuchung der lokalen Venenschädigung

Die lokale Schädigung der Venen wurde an neuseeländischen Kaninchen untersucht. Beide Arzneimittelpräparate wurden mit physiologischer Kochsalzlösung auf das 20fache ihres Volumens verdünnt. 0,2 ml der Verdünnung wurden in die Vene des einen Ohres injiziert, während in die Vene des anderen Ohres physiologische Kochsalzlösung injiziert wurde.

An einer dritten und vierten Gruppe von Versuchstieren wurden die Lösungsvermittler {Polyäthylenglykol-660-12-(hydroxy)-stearat mit einem Molekulargewicht von etwa 950 [Solutol® HS 15] und Poly-(oxyäthylen)-40-ricinusöl [Cremophor® EL]} und der Träger (Äthanol) geprüft. Die Polyäthylenglykol-660-12-(hydroxy)-stearat mit einem Molekulargewicht von etwa 950 [Solutol® HS 15] und Äthanol beziehungsweise Poly-(oxyäthylen)-40-ricinusöl [Cremophor® EL] und Äthanol enthaltenden Mittel wurden mit physiologischer Kochsalzlösung auf das 20fache ihres Volumens verdünnt, und von dieser Verdünnung wurden 0,2 ml in die Vene des einen Ohres injiziert, während das andere Ohr wie oben beschrieben mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt wurde.

Die lokalen Symptome wurden 24, 48 und 72 Stunden nach der Behandlung beobachtet. Dann wurden die Tiere getötet, ausbluten gelassen, und die Gewebe wurden untersucht.

Das erfindungsgemäße Arzneimittelpräparat wurde ebenso gut vertragen wie das bekannte Vergleichsarzneimittelpräparat.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß das erfindungsgemäße Arzneimittelpräparat eine schwächere Hypersensibilisierungswirkung als das Vergleichsarzneimittelpräparat hat. Der Unterschied in der blutdrucksenkenden Wirkung ist signifikant. Die lokale Verträglichkeit beider Arzneimittelpräparate ist gleich, während hinsichtlich der systemischen Verträglichkeit (Hypersensibilisierung) das erfindungsgemäße Arzneimittelpräparat überlegen ist.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittelpräparate, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß

- a) 1 Gew.-Teil Cyclosporin(e),
- b) 8 bis 13 Gew.-Teile von 1 oder mehr Monoester(n) einer beziehungsweise von gesättigten Hydroxyfettsäure(n) mit Polyäthylenglykol und
- c) 1 bis 13 Gew.-Teile von 1 oder mehr 1- und/oder mehrwertigen Alkohol(en)

bei Temperaturen von 10 bis 50°C, insbesondere 15 bis 40°C, vermischt werden, wobei die Konzentration an dem beziehungsweise den Cyclosporin(en) [Bestandteil(e) a)] auf 4 bis 10 Gew.-% eingestellt wird. Gegebenenfalls kann beziehungsweise können der beziehungsweise die 1- und/oder mehrwertige(n) Alkohol(e) [Bestandteil(e) c)] in 2 oder mehr Anteilen zugesetzt werden, es kann also ein zweites und etwaig weiteres Zumischen erfolgen.

Nach einer zweckmäßigen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden das beziehungsweise die Cyclosporin(e) [Bestandteil(e) a)] mit dem beziehungsweise den 1- und/oder mehrwertigen Alkohol(en) [Bestandteil(e) c)] vermischt und dann in der so erhaltenen Lösung der beziehungsweise die Monoester einer beziehungsweise von gesättigten Hydroxyfettsäure(n) mit Polyäthylenglykol [Bestandteil(e) b)] gelöst.

Nach einer anderen zweckmäßigen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden der beziehungsweise die Monoester einer beziehungsweise von gesättigten Hydroxyfettsäure(n) mit Polyäthylenglykol [Bestandteil(e) b)] und der beziehungsweise die 1- und/oder mehrwertige(n) Alkohol(e) [Bestandteil(e) c)] vermischt und dann in der so erhaltenen Lösung das beziehungsweise die Cyclosporin(e) [Bestandteil(e) a)] gelöst.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelpräparate können [einen] weitere[n] intravenös anwendbare[n] Träger- und/oder Hilfsstoff(e) enthalten. Dies ist aber nur fakultativ.

Intravenös verabreichbare Trägerstoffe, welche in den erfindungsgemäßen Arzneimittelpräparaten enthalten sein können, können Wasser oder wäßrige Lösungen, zum Beispiel Infusionslösungen, wie physiologische Kochsalzlösung, Glucose-, Dextran-, Fructose- oder Mannitlösungen, sein.

Vor der therapeutischen Anwendung sollen die erfindungsgemäßen Arzneimittelpräparate aber auf den gewünschten Wirkstoffgehalt verdünnt werden, da die erfindungsgemäßen Arzneimittelpräparate Konzentrate sind, welche zur intravenösen Verabreichung unmittelbar ungeeignet sind. Die Verdünnung hängt vom gewünschten Wirkstoffgehalt der Injektionslösung ab; daher werden für die Anwendung die erfindungsgemäßen

Arzneimittelpräparate zweckmäßig in einem Gewichtsverhältnis von 1 : 20 bis 1 : 100 mit Wasser oder mit einer geeigneten wäßrigen Lösung verdünnt.

Gegenstand der Erfindung ist daher auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelpräparate zur Herstellung von wäßrigen Injektionslösungen zur intravenösen Verabreichung.

Die Menge des beziehungsweise der Cyclosporine[s], welche mit den aus den erfindungsgemäßen Arzneimittelpräparaten bereiteten Injektionslösungen verabreicht wird, hängt natürlich vor allem von der zu behandelnden Krankheit, dem Lebensalter und dem Zustand des Kranken und der Schwere der Krankheit ab.

Die therapeutisch wirksamen Mengen der Cyclosporine sind wohlbekannt. Bei Verwendung der aus den erfindungsgemäßen Arzneimittelpräparaten bereiteten Injektionslösungen ist es zweckmäßig, eine tägliche Dosis von etwa 3 mg/kg bis etwa 50 mg/kg zur Behandlung chronischer Entzündungen oder zum Hervorrufen einer immunsuppressiven Wirkung anzuwenden.

Die die obigen Bestandteile enthaltende erfindungsgemäße Lösung kann unmittelbar in Ampullen gefüllt werden oder mit der entsprechenden Menge destilliertem Wasser ergänzt und die so erhaltene Lösung in Ampullen gefüllt werden.

Vor dem Füllen in Ampullen müssen die Lösungen keimfrei filtriert werden. Dies kann zum Beispiel mittels einer regenerierten Cellulosemembran mit einem Porendurchmesser von 0,2 µm durchgeführt werden. Gewöhnlich wird die Lösung in einem inerten Gas, zum Beispiel Stickstoff, in die Ampullen gefüllt, die dann verschlossen werden.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelpräparate sind bei tieferen Temperaturen, die in den Krankenhäusern zur Lagerung von Arzneimittelpräparaten üblicherweise verwendet werden, zum Beispiel bei 5°C, während eines langen Zeitraumes und auch bei höheren Temperaturen, zum Beispiel bei 75°C, beständig. Sie haben also eine günstige Lagerungsdauer und eine verminderte Temperaturempfindlichkeit.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelpräparate enthalten wohlbekannte und leicht zu beschaffende Trägerstoffe und sind leicht herstellbar. Die in der therapeutischen Praxis auftretenden Nachteile der bekannten Cyclosporin(e) als Wirkstoff(e) enthaltenden Arzneimittelpräparate sind bei den erfindungsgemäßen Arzneimittelpräparaten grundsätzlich beseitigt.

Die Erfindung wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Herstellung eines parenteral verabreichbaren, Cyclosporin A als Wirkstoff enthaltenden, Arzneimittelpräparates

Es wurden 65 g Polyäthylenglykol-660-12-(hydroxy)-stearat mit einem Molekulargewicht von etwa 950, Handelsname: Solutol® HS 15, hergestellt von BASF, Ludwigshafen, mit 30 ml 96vol.-%igem Äthanol (der Qualität der USP XXI) vermischt, und dann wurden in dem so erhaltenen Gemisch 5 g Cyclosporin A bei Raumtemperatur gelöst.

Die so erhaltene Lösung wurde mit 96vol.-%igem Äthanol (von der Qualität der USP XXI) auf 100 ml aufgefüllt. Die Flüssigkeit wurde durch Rühren homogenisiert und durch eine Cellulosemembran mit einem Porendurchmesser von 0,2 µm (vom Typ Sartorius® SM 11 607) keimfrei filtriert. Die filtrierte Lösung wurde in Stickstoffschutzgas in Ampullen gefüllt, und die je 5,3 ml enthaltenden Ampullen wurden verschlossen.

Das so erhaltene Arzneimittelpräparat mit einer Konzentration von 4,85 Gew.-% an Cyclosporin A konnte nach dem Verdünnen, zum Beispiel mit einer isotonischen Kochsalz-, Glucose-, Dextran-, Fructose- oder Mannitlösung, zur intravenösen Verabreichung verwendet werden.

Beispiel 2

Herstellung eines parenteral verabreichbaren, Cyclosporin A als Wirkstoff enthaltenden, Arzneimittelpräparates

Es wurden 35 g Polyäthylenglykol-9-(hydroxy)-myristat mit einem Molekulargewicht von etwa 800 und 30 Polyäthylenglykol-9-(hydroxy)-palmitat mit einem Molekulargewicht von etwa 850 mit 20 ml 1,2-Propandiol (der Qualität der USP XXI) vermischt, und dann wurden in der so erhaltenen Lösung 5 g Cyclosporin A unter Rühren gelöst, wobei die Temperatur des Gemisches auf 50°C gehalten wurde.

Die erhaltene Lösung wurde mit für Injektionszwecke geeignetem destilliertem Wasser auf 100 ml aufgefüllt. Die Flüssigkeit wurde wie im Beispiel 1 beschrieben keimfrei filtriert und in Mengen von 5 ml in Argonschutzgas in Ampullen gefüllt.

Das so erhaltene Arzneimittelpräparat mit einer Konzentration von 4,77 Gew.-% an Cyclosporin A war nach dem Verdünnen wie im Beispiel 1 beschrieben zur intravenösen Verabreichung anwendbar.

Beispiel 3

Herstellung eines parenteral verabreichbaren, Cyclosporin C als Wirkstoff enthaltenden, Arzneimittelpräparates

Es wurden 55 g Polyäthylenglykol-9-(hydroxy)-palmitat mit einem Molekulargewicht von etwa 850 mit 20 ml Polyäthylenglykol 300 (der Qualität der USP XXI) vermischt, und dann wurden im so erhaltenen Gemisch 5 g Cyclosporin C gelöst, wobei die Lösung auf eine Temperatur von 50°C gebracht wurde.

Im übrigen wurde wie im Beispiel 2 beschrieben vorgegangen.
Das so erhaltene Arzneimittelpräparat war nach dem Verdünnen wie im Beispiel 1 beschrieben zur intravenösen Verabreichung geeignet.

Beispiel 4

5

Herstellung eines parenteral verabreichbaren, Cyclosporin G als Wirkstoff enthaltenden,
Arzneimittelpräparates

Es wurden 5 g Cyclosporin G in 20 ml 96vol.-%igem Äthanol (der Qualität der USP XXI) gelöst, und diese Lösung wurde mit 65 g Polyäthylenglykol-12-(hydroxy)-stearat mit einem Molekulargewicht von etwa 950, bevorzugt Polyäthylenglykol-660-12-(hydroxy)-stearat (Handelsname: Solutol® HS 15), vermischt. Die so erhaltene Lösung wurde mit 96vol.-%igem Äthanol (der Qualität der USP XXI) auf 100 ml aufgefüllt. Die Flüssigkeit wurde unter Rühren homogenisiert, wie im Beispiel 1 beschrieben keimfrei filtriert und in einer Menge von je 5,3 ml in Stickstoffschutzgas in Ampullen gefüllt.

Das so erhaltene Arzneimittelpräparat mit einer Konzentration von 4,85 Gew.-% an Cyclosporin G war nach dem Verdünnen, wie im Beispiel 1 beschrieben, zur intravenösen Verabreichung geeignet.

Beispiel 5

20

Herstellung eines parenteral verabreichbaren, Cyclosporin A als Wirkstoff enthaltenden,
Arzneimittelpräparates

Es wurden 60 g Polyäthylenglykol-12-(hydroxy)-stearat mit einem Molekulargewicht von etwa 950, bevorzugt Polyäthylenglykol-660-12-(hydroxy)-stearat (Handelsname: Solutol® HS 15), in 10 ml 95vol.-%igem Äthanol (der Qualität der USP XXI) gelöst, und dann wurden im so erhaltenen Gemisch 5 g Cyclosporin A gelöst.

Im übrigen wurde die im Beispiel 1 beschriebene Verfahrensweise befolgt.

Das so erhaltene Arzneimittelpräparat mit einer Konzentration von 6,02 Gew.-% an Cyclosporin A konnte nach dem Verdünnen wie im Beispiel 1 beschrieben zur intravenösen Verabreichung verwendet werden.

Prüfung und Beständigkeit

30

Es wurde die Beständigkeit der nach den Beispielen 1 bis 5 hergestellten Arzneimittelpräparate geprüft.

Je 10 Ampullen, welche die nach den Beispielen 1 bis 5 hergestellten Lösungen enthielten, wurden auf Temperaturen von 0°C, 5°C, 25°C, 60°C und 75°C gehalten, und die Veränderungen der Präparate wurden mittels Überdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) untersucht.

Nach 9 Monate langem Stehen wurde in keiner Probe eine Fällung beobachtet. Bei der Prüfung der Gehalte der Ampullen mittels Überdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) wurde nicht einmal eine Spur der Zersetzung irgendeines Bestandteiles festgestellt.

Patentansprüche

40

1. Cyclosporin(e) enthaltende, intravenös verabreichbare Arzneimittelpräparate mit einem Gehalt an

- a) 1 Gew.-Teil von 1 oder mehr Cyclosporin(en) als Wirkstoff(en),
- b) 1 oder mehr Polyäthylenglykolderivat(en) mit im Molekül gebundenem Hydroxyfettsäureteil und
- c) 1 oder mehr Alkohol(en) als Co-Lösungsmittel(n),

dadurch gekennzeichnet, daß sie

als b) Polyäthylenglykolderivat(e) mit im Molekül gebundenem Hydroxyfettsäureteil 1 oder mehr Monoester einer beziehungsweise von gesättigten Hydroxyfettsäure(n) mit Polyäthylenglykol in Mengenanteilen von 8 bis 13 Gew.-Teilen und

als c) Alkohol(e) 1 oder mehr 1- und/oder mehrwertige[n] Alkohol(e) in Mengenanteilen von 1 bis 13 Gew.-Teilen

enthalten.

2. Arzneimittelpräparate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in ihnen die Konzentration an dem beziehungsweise den Cyclosporin(en) [Bestandteil(e) a)] 4 bis 10 Gew.-% beträgt.

3. Arzneimittelpräparate nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Cyclosporin(e) [Bestandteil(e) a)] Cyclosporin A und/oder Cyclosporin C und/oder Cyclosporin G enthalten.

4. Arzneimittelpräparate nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Monoester einer beziehungsweise von gesättigten Hydroxyfettsäure(n) mit Polyäthylenglykol [Bestandteil(e) b)] [einen] Monoester einer beziehungsweise von gesättigten Hydroxyfettsäure(n) mit 10 bis 22 Kohlenstoffatomen mit Polyäthylenglykol mit einem Molekulargewicht von etwa 600 bis etwa 1300 enthalten.

5. Arzneimittelpräparate nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Monoester einer beziehungsweise von gesättigten Hydroxyfettsäure(n) mit Polyäthylenglykol [Bestandteil(e) b)] [einen] Monoester einer beziehungsweise von gesättigten Hydroxyfettsäure(n) mit 14 bis 22 Kohlenstoffatomen mit einem Molekulargewicht von etwa 750 bis etwa 1100 enthalten.

6. Arzneimittelpräparate nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Monoester einer beziehungsweise von gesättigten Hydroxyfettsäure(n) mit Polyäthylenglykol [Bestandteil(e) b)] Polyäthylenglykol-9-(hydroxy)-myristat, Polyäthylenglykol-9-(hydroxy)-palmitat und/oder Polyäthylenglykol-

12-(hydroxy)-stearat mit einem Molekulargewicht von etwa 750 bis etwa 1150 enthalten.

7. Arzneimittelpräparate nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Monoester einer gesättigten Fettsäure mit Polyäthylenglykol [Bestandteil b)] Polyäthylenglykol-660-12-(hydroxy)-stearat enthalten.

8. Arzneimittelpräparate nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie als 1- oder mehrwertige[n] Alkohol(e) [Bestandteil(e) c)] Äthanol, Propylenglykol und/oder Polyäthylenglykol enthalten.

9. Verfahren zur Herstellung der Arzneimittelpräparate nach Anspruch 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) 1 Gew.-Teil Cyclosporin(e),

b) 8 bis 13 Gew.-Teile von 1 oder mehr Monoester(n) einer beziehungsweise von gesättigten Hydroxy-fettsäure(n) mit Polyäthylenglykol und

c) 1 bis 13 Gew.-Teile von 1 oder mehr 1- und/oder mehrwertigen Alkohol(en)

bei Temperaturen von 10 bis 50°C vermischt.

10. Verwendung der Arzneimittelpräparate nach Anspruch 1 bis 8 zur Herstellung von wäßrigen Injektions-lösungen zur intravenösen Verabreichung.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

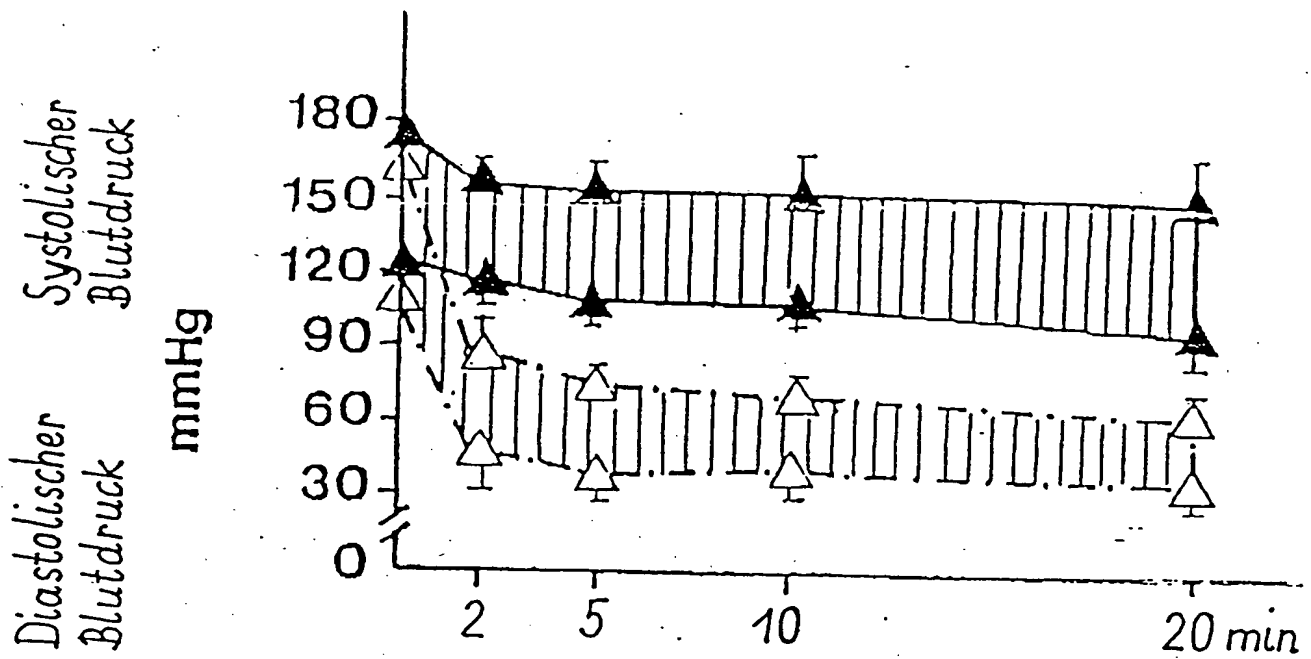


Fig. 1

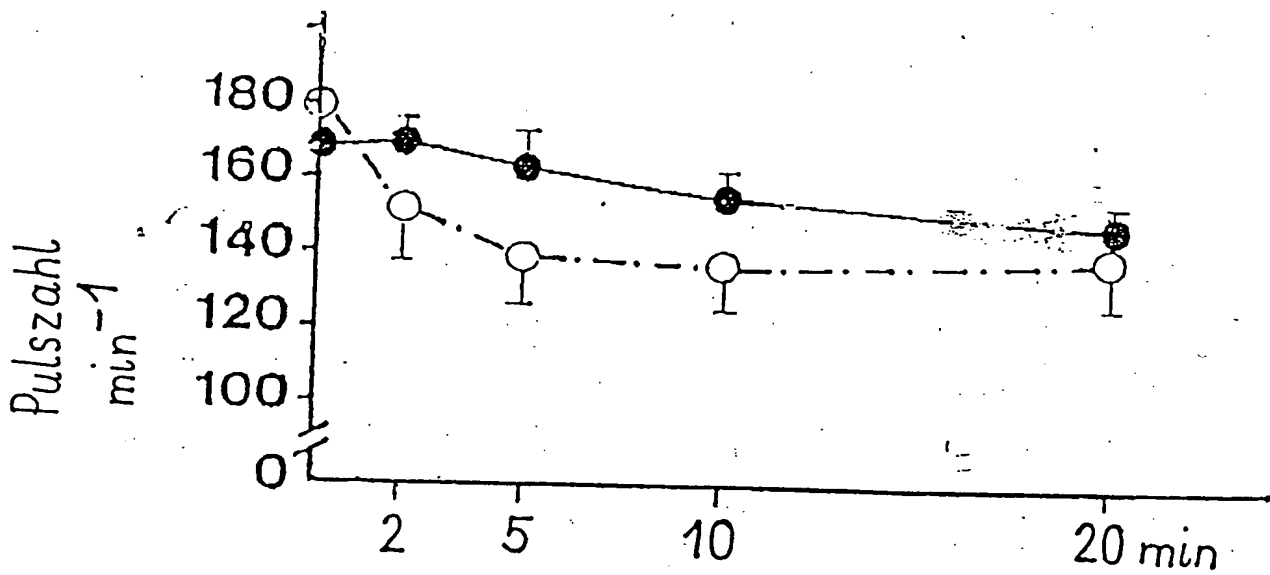


Fig. 2

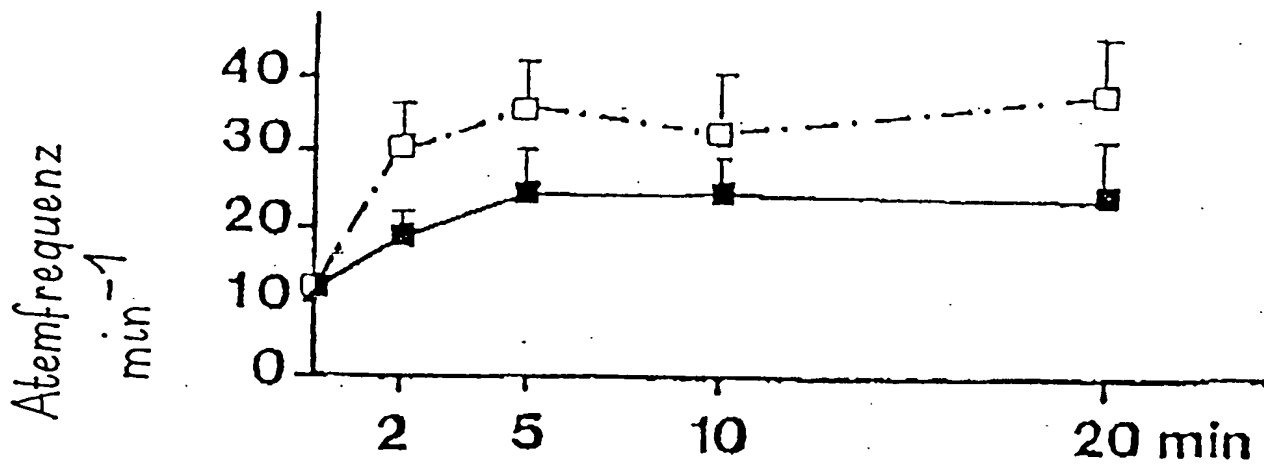


Fig. 3

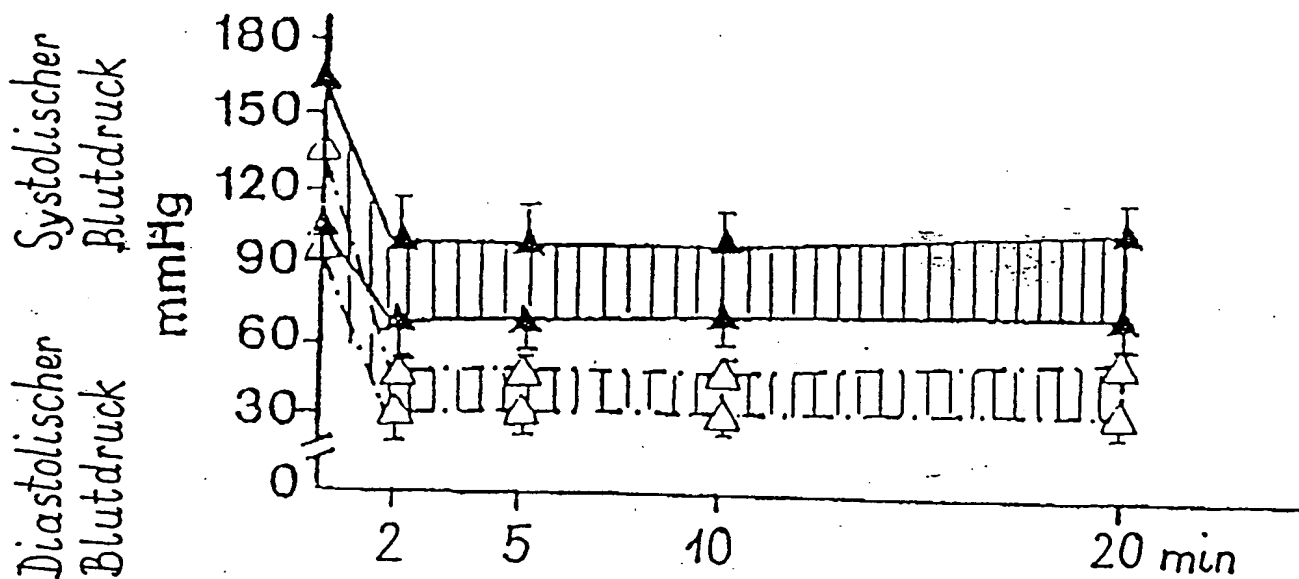


Fig. 4

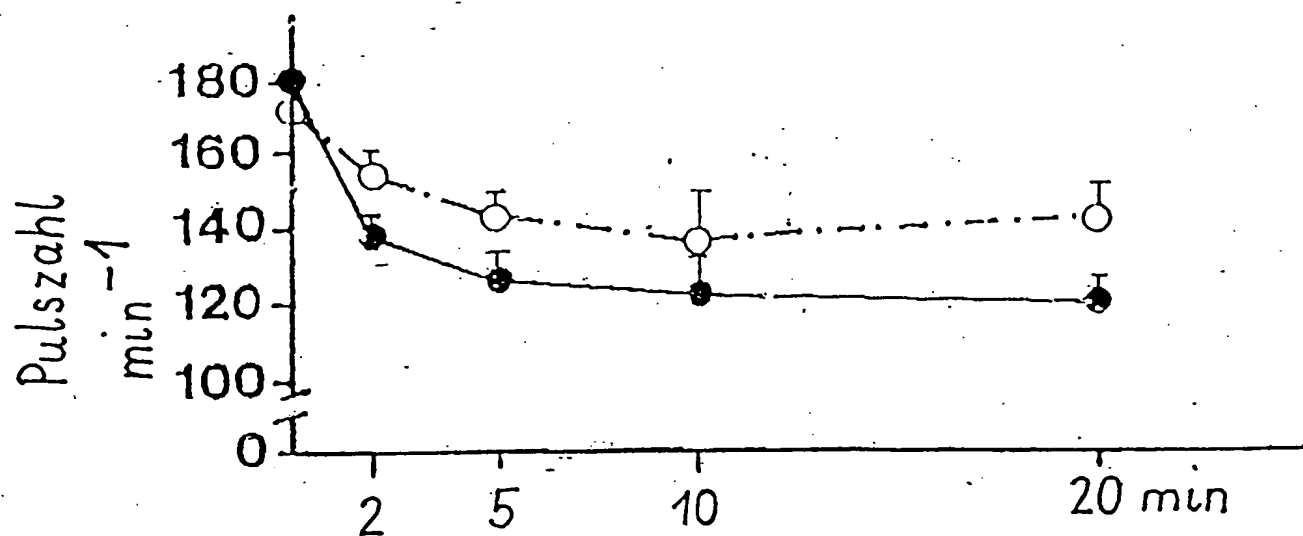


Fig. 5

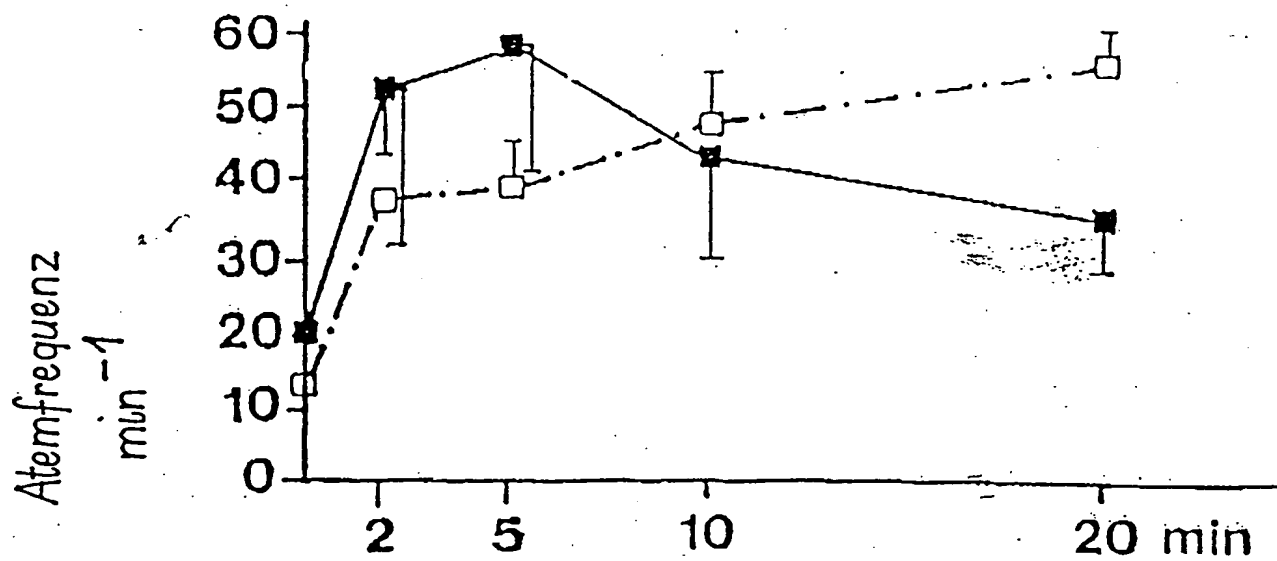


Fig. 6

Abstract DE-A-39 24 207

The invention relates to pharmaceutical preparations for intravenous application which comprise

- a) one part per weight of one or more Cyclosporin(s) as active ingredient,
- b) one or more polyethylenglycol derivates including a hydroxyfattyacid molecule bound in the molecule and
- c) one or more alcohols as cosolvent,

wherein component (b) comprises one or more ester of one or more saturated hydroxyfattyacids with polyethylenglycol in an amount of 8 to 13 parts per weight and component (c) comprises one or more mono- or polyhydric alcohols in an amount of 1 to 13 parts per weight. The invention also relates to a method for production of these preparations and their use.